

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Uplizna 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg inebilizumab i 10 ml med en konsentrasjon på 10 mg/ml. Den endelige konsentrasjonen etter fortynning er 1,0 mg/ml.

Inebilizumab er et humanisert monoklonalt antistoff produsert i ovariecellelinje hos kinesisk hamster gjennom rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 16,1 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Oppløsningen har en pH på ca. 6,0 og en osmolalitet på ca. 280 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Uplizna er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive, (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes under oppsyn av en lege med erfaring innen behandling av NMOSD og med tilgang til egnet medisinsk støtte for å håndtere potensielle alvorlige reaksjoner, for eksempel alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Pasienten skal overvåkes med henblikk på infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen og i minst én time etter fullført infusjon (se pkt. 4.4).

Vurderinger før første dose av inebilizumab

Før igangsetting av behandlingen skal testing utføres for

- kvantitative serum-immunglobuliner, B-celletall og full blodcellestatus (CBC), inkludert differensialer (se pkt. 4.3 og 4.4)
- hepatitt B-virus (HBV)-screening (se pkt. 4.3 og 4.4)

- hepatitt C-virus (HCV)-screening og behandling startet før igangsetting av inebilizumab-behandling (se pkt. 4.4)
- evaluering for aktiv tuberkulose og test for latent infeksjon (se pkt. 4.3 og 4.4)

Alle immuniseringer skal administreres ifølge retningslinjer for immunisering minst 4 uker før igangsetting av inebilizumab for levende eller svekket levende vaksiner (se pkt. 4.4).

Hvis tap av effekt tenkes å skyldes immunogenitet, skal legen bruke B-celletall som et direkte mål på klinisk innvirkning (se pkt. 5.1).

Dosering

Startdoser

Den anbefalte startdosen er 300 mg (3 hetteglass på 100 mg) intravenøs infusjon, som 2 uker senere følges av en andre 300 mg intravenøs infusjon.

Vedlikeholdsdoser

Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 300 mg intravenøs infusjon hver 6. måned. Inebilizumab er for kronisk behandling.

Forsinkede eller glemte doser

Hvis man går glipp av en infusjon av inebilizumab, skal den administreres så snart som mulig og ikke utsettes til neste planlagte dose.

Premedisinering for infusjonsrelaterte reaksjoner

Infeksjonsvurdering

Før hver infusjon av inebilizumab skal det avgjøres om det finnes en klinisk signifikant infeksjon. I tilfelle infeksjon skal infusjon av inebilizumab utsettes til infeksjonen er borte.

Nødvendig premedisinering

Premedisinering med et kortikosteroid (f.eks. metylprednisolon 80-125 mg intravenøst eller tilsvarende) skal administreres ca. 30 minutter før hver inebilizumab-infusjon; og et antihistamin (f.eks. difenhydramin 25-50 mg peroralt eller tilsvarende) og et antipyretikum (f.eks. paracetamol 500-650 mg peroralt eller tilsvarende) ca. 30-60 minutter før hver inebilizumab-infusjon (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Inebilizumab har blitt administrert til 6 eldre pasienter (≥ 65 år) i kliniske studier. Basert på et begrenset tilgjengelig datagrunnlag er ingen dosejustering vurdert som nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Inebilizumab har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Dosejustering basert på nyre- eller leverfunksjon er imidlertid ikke nødvendig, fordi immunglobulin (Ig) G monoklonale antistoffer skilles hovedsakelig ikke ut via nyre eller lever (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av inebilizumab hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Hetteglassene skal ikke ristes.

Hetteglassene skal oppbevares i loddrett stilling.

Den klargjorte oppløsningen skal administreres intravenøst via en infusjonspumpe med gradvis økende hastighet inntil fullføring (ca. 90 minutter) gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, lavt proteinbindende 0,2 eller 0,22 mikrometer inline-filter i henhold til tidsplanen i Tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt infusjonshastighet for administrering når fortynnet i en 250 ml intravenøs pose

Forløpt tid (minutter)	Infusjonshastighet (ml/time)
0–30	42
31–60	125
61–fullføring	333

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig aktiv infeksjon, inkludert aktiv kronisk infeksjon som hepatitt B.
- Aktiv eller ubehandlet latent tuberkulose
- Historikk med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Alvorlig svekket immunforsvar
- Aktive maligniteter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhet

Inebilizumab kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner, som kan omfatte hodepine, kvalme, somnolens, dyspné, feber, myalgi, utslett eller andre symptomer. Infusjonsrelaterte reaksjoner oppstod oftest med den første infusjonen, men ble observert under etterfølgende infusjoner. I sjeldne tilfeller oppstod det alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner i de kliniske studiene av inebilizumab (se pkt. 4.8).

Før infusjon

Premedisinering med et kortikosteroid (f.eks. metylprednisolon 80-125 mg intravenøst eller tilsvarende), et antihistamin (f.eks. difenhydramin 25-50 mg peroralt eller tilsvarende) og et antipyretikum (f.eks. paracetamol 500-650 mg peroralt eller tilsvarende) skal administreres (se pkt. 4.2). Et 2-ukers behandlingsforløp med orale kortikosteroider (pluss en 1-ukes nedtrapping) ble administrert i begynnelsen av inebilizumab-behandlingen i den pivotale studien (se pkt. 5.1).

Under infusjon

Pasienten skal overvåkes med henblikk på infusjonsrelaterte reaksjoner. Anbefalinger for håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner avhenger av reaksjonens type og alvorlighetsgrad. Ved livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner skal behandlingen stanses umiddelbart og permanent, og egnet støttebehandling skal administreres. Ved mindre alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner kan håndteringen involvere å stanse infusjonen midlertidig, redusere infusjonshastigheten og/eller administrere symptomatisk behandling.

Etter infusjon

Pasienten skal overvåkes med henblikk på infusjonsrelaterte reaksjoner i minst én time etter fullført infusjon.

Infeksjoner

Inebilizumab forårsaker redusert antall lymfocytter i perifert blod og Ig-nivåer i samsvar med virkningsmekanismen for B-celledepleksjon. Reduksjon i nøytrofiltall ble også rapportert. Inebilizumab kan derfor øke mottakeligheten for infeksjoner (se pkt. 4.8).

En nylig (dvs. innen 6 måneder) full blodcellestatus inkludert differensialer og immunglobuliner skal innhentes før igangsetting av inebilizumab. Vurderinger av CBC inkludert differensialer og immunglobuliner er også anbefalt periodisk under behandling og etter seponering inntil B-cellerepleksjon. Før hver infusjon av inebilizumab skal det avgjøres om det finnes en klinisk signifikant infeksjon. I tilfelle infeksjon skal infusjon av inebilizumab utsettes til infeksjonen er borte. Pasientene skal instrueres om å rapportere symptomer på infeksjon til legen umiddelbart. Seponering av behandling skal vurderes hvis en pasient utvikler en alvorlig opportunistisk infeksjon eller tilbakevendende infeksjoner dersom Ig-nivåene indikerer svekket immunforsvar.

De vanligste infeksjonene rapportert av inebilizumab-behandlede NMOSD-pasienter i den randomiserte kontrollperioden (RCP) og den åpne perioden (OLP), inkluderte urinveisinfeksjon (26,2 %), nasofaryngitt (20,9 %), infeksjon i øvre luftveier (15,6 %), influensa (8,9 %) og bronkitt (6,7 %).

Reaktivering av hepatitt B-virus

Risiko for HBV-reaktivering har blitt observert med andre B-celledepleterende antistoffer. Pasienter med kronisk HBV ble ekskludert fra kliniske studier med inebilizumab. HBV-screening skal utføres hos alle pasienter før igangsetting av behandling med inebilizumab. Inebilizumab skal ikke administreres til pasienter med aktiv hepatitt som skyldes HBV og som er positive for hepatitt B-overflateantigen (HBsAg) eller hepatitt B-kjerneantistoff (HBcAb). Pasienter som er kroniske bærere av HBV [HBsAg+], skal snakke med en ekspert på leversykdom før igangsetting av og under behandlingen (se pkt. 4.3).

Hepatitt C-virus

Pasienter positive for HCV ble ekskludert fra kliniske studier med inebilizumab. Screening for HCV ved baseline er nødvendig for å oppdage og starte behandling før igangsetting av inebilizumab-behandling.

Tuberkulose

Før igangsetting av inebilizumab skal pasientene evalueres for aktiv tuberkulose og testes for latent infeksjon. For pasienter med aktiv tuberkulose eller positiv tuberkulosescreening uten historikk med egnet behandling, må eksperter på infeksjonssykdom konsulteres før start av behandling med inebilizumab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfeksjon i hjernen som forårsakes av John Cunningham-viruset (JCV), som typisk forekommer hos pasienter med svekket immunforsvar, og som kan føre til død eller alvorlig funksjonshemming. JCV-infeksjon som resulterer i PML har blitt observert hos pasienter behandlet med andre B-celledepleterende antistoffer.

I kliniske studier med inebilizumab døde én forsøksperson etter utvikling av nye hjernelesjoner som man ikke kunne stille en definitiv diagnose for. Imidlertid inkluderte den differensielle diagnosen atypisk NMOSD-anfall, PML eller akutt disseminert encefalomyelitt.

Legen må være oppmerksom på kliniske symptomer eller MR-funn som kan tyde på PML. MR-funn kan forekomme før kliniske tegn eller symptomer. Typiske symptomer forbundet med PML er diverse, progredierer over dager til uker og inkluderer progressiv svakhet på den ene siden av kroppen eller klumsete bevegelser av ekstremiteter, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, hukommelse og orientering som fører til forvirring og personlighetsforandringer.

Ved første tegn eller symptom som tyder på PML, skal behandlingen med inebilizumab seponeres til PML har blitt utelukket. Videre evaluering, inkludert konsultasjon med nevrolog, MR-skann fortrinnsvis med kontrastmiddel, testing av cerebrospinalvæske for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske undersøkelser, skal vurderes. Ved bekreftelse skal behandlingen med inebilizumab seponeres.

Sen nøytropeni

Tilfeller av senere forekommende nøytropeni har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var av grad 3, men de fleste tilfellene var grad 1 eller 2. Tilfeller av senere forekommende nøytropeni har blitt rapportert minst 4 uker etter den siste infusjonen av inebilizumab. Hos pasienter med tegn og symptomer på infeksjon anbefales det måle nøytrofiltall i blodet.

Behandling av pasienter med alvorlig svekket immunforsvar

Pasienter med alvorlig svekket immunforsvar må ikke behandles før tilstanden har blitt utbedret (se pkt. 4.3).

Inebilizumab har ikke blitt testet sammen med andre immunsuppressive midler. Ved kombinasjon med annen immunsuppressiv behandling må potensialet for økte immunsuppressive effekter vurderes.

Pasienter med kjent medfødt eller ervervet immunsvikt, inkludert hiv-infeksjon eller splenektomi, har ikke blitt studert.

Vaksinasjoner

Alle immuniseringer skal administreres ifølge retningslinjer for immunisering minst 4 uker før igangsetting av inebilizumab. Effekt og sikkerhet av immunisering med levende eller svekket levende vaksiner etter inebilizumab-behandling har ikke blitt studert, og vaksiner med svekket levende eller levende vaksiner er ikke anbefalt under behandlingen og inntil B-cellereplesjon.

Spedbarn av mødre eksponert for inebilizumab under svangerskapet, skal ikke få administrert levende eller svekket levende vaksiner før gjenoppretting av B-celletall hos spedbarnet er bekreftet. Deplesjon av B-celler hos disse eksponerte spedbarnene kan øke risikoene forbundet med levende eller svekket levende vaksiner. Ikke-levende vaksiner, som indisert, kan administreres før gjenoppretting fra B-celledeplesjon og Ig-nivådeplesjon, men konsultasjon med en kvalifisert spesialist skal vurderes for å vurdere om en beskyttende immunrespons ble iverksatt.

Tid til B-cellereplesjon

Tiden til B-cellereplesjon etter administrering av inebilizumab er ikke kjent. B-celledeplesjon under den nedre normalgrensen ble opprettholdt hos 94 % av pasientene i minst 6 måneder etter behandlingen.

Graviditet

Som et forsiktighetstiltak er det best å unngå bruk av inebilizumab under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.6). Pasientene skal instrueres om å informere legen sin

dersom de er gravide eller planlegger å bli gravide mens de tar inebilizumab. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon (metoder som fører til graviditet i mindre enn 1 % av tilfellene) mens de får Uplizna og i 6 måneder etter den siste administrasjonen av Uplizna.

Malignitet

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. Basert på begrenset erfaring med inebilizumab i NMOSD (se pkt. 4.8) ser det gjeldende datasettet ikke ut til å tyde på noen økt risiko for malignitet. Imidlertid kan en mulig risiko for å utvikle solide tumorer ikke ekskluderes på dette tidspunktet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 48,3 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Den primære eliminasjonsveien for antistoffer i legemiddel er clearance via det retikuloendoteliale systemet. Cytokrom P450-enzymene, utstrømningspumper og proteinbindende mekanismer er ikke involvert i clearance av antistoffer i legemidler. Den potensielle risikoen for farmakokinetiske interaksjoner mellom inebilizumab og andre legemidler er lav.

Vaksinasjoner

Effekt og sikkerhet av immunisering med levende eller svekket levende vaksiner etter inebilizumab-behandling har ikke blitt studert. Responsen på vaksinasjon kan være nedsatt når B-celler er depletet. Det anbefales at pasientene fullfører immuniseringer, før start av behandling med inebilizumab (se pkt. 4.4).

Immunsuppressive midler

Inebilizumab har blitt testet, og er beregnet på å brukes, som monoterapi for denne indikasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerheten eller effekten av å kombinere inebilizumab med andre immunsuppressive midler. I den pivotale studien ble det gitt et 2-ukers behandlingsforløp med orale kortikosteroider (pluss en 1-ukes nedtrapping) til alle forsøkspersoner etter den første administreringen av inebilizumab.

Samtidig bruk av inebilizumab med immunsuppressive midler, inkludert systemiske kortikosteroider, kan øke risikoen for infeksjon. Virkningene av inebilizumab på B-celler og immunglobuliner kan vedvare i 6 måneder eller lenger etter administrering.

Ved igangsetting av inebilizumab etter andre behandlinger med immunsuppressive midler med langvarige immuneffekter, eller ved igangsetting av andre behandlinger med immunsuppressive midler med langvarige immuneffekter etter inebilizumab, skal varigheten og virkemåten til disse legemidlene tas med i beregningen på grunn av potensielle additive immunsuppressive effekter (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon (metoder som fører til graviditet i mindre enn 1 % av tilfellene) mens de får Uplizna og i 6 måneder etter siste administrering av Uplizna.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av inebilizumab hos gravide kvinner. Inebilizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff, og immunglobuliner er kjent for å krysse placentabarrieren. Forbigående perifer B-celledeplesjon og lymfocytopeni har blitt rapportert hos spedbarn født av mødre eksponert for andre B-celledepplerende antistoffer under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet, men de har vist B-celledeplesjon i fosterlever hos avkom (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak skal behandling med inebilizumab unngås under graviditet med mindre den potensielle nytten for moren oppveier de potensielle risikoene for fosteret.

I tilfelle eksponering under graviditet kan deplesjon av B-celler forventes hos nyfødte basert på de farmakologiske egenskapene til legemidlet og funn fra dyrestudier (se pkt. 5.3). Den potensielle varigheten av B-celledeplesjon hos spedbarn eksponert for inebilizumab *in utero*, og innvirkningen av B-celledeplesjon på sikkerheten og effekten til vaksiner, er ukjent (se pkt. 4.4 og 5.1). Følgelig skal nyfødte overvåkes for B-celledeplesjon, og vaksinasjoner med levende virus, for eksempel BCG-vaksine, skal utsettes til spedbarnets B-celletall er gjenopprettet (se pkt. 4.4).

Amming

Bruk av inebilizumab hos kvinner under amming har ikke blitt studert. Det er ikke kjent om inebilizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos mennesker skjer utskillelse av IgG-antistoffer i melk i løpet de første dagene etter fødselen, og det reduseres til lave konsentrasjoner kort tid etterpå.

Følgelig kan en risiko for det ammede barnet ikke utelukkes i løpet av denne korte perioden. Etterpå kan Uplizna brukes under amming hvis det er klinisk nødvendig. Hvis pasienten imidlertid ble behandlet med Uplizna frem til de siste månedene i svangerskapet, kan amming startes umiddelbart etter fødselen.

Fertilitet

Det er begrenset mengde data på effekten av inebilizumab på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har imidlertid vist redusert fertilitet. Den kliniske signifikansen til disse prekliniske funnene er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Den farmakologiske aktiviteten og bivirkningene rapportert per dags dato, tyder på at inebilizumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene rapportert oftest av inebilizumab-behandlede pasienter, var urinveisinfeksjon (26,2 %), nasofaryngitt (20,9 %), øvre luftveisinfeksjon (15,6 %), atralgi (17,3 %) og rygg smerter (13,8 %) i både RCP og OLP.

De alvorlige bivirkningene rapportert oftest av inebilizumab-behandlede pasienter i RCP og OLP, var infeksjoner (11,1 %) (inkludert urinveisinfeksjoner (4,0 %), pneumoni (1,8 %)) og NMOSD (1,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i den kliniske studien av inebilizumab i NMOSD står oppført i Tabell 2 i henhold til følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre

vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger

MedDRA-organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon, luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, influensa,	Svært vanlige
	Pneumoni, cellulitis, herpes zoster, sinusitt	Vanlige
	Sepsis, subkutan abscess, bronkiolitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni, nøytropeni, sen nøytropeni	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, ryggsmarter	Svært vanlige
Undersøkelser	Redusert nivå av immunglobuliner	Svært vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Svært vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Inebilizumab kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan omfatte hodepine, kvalme, somnolens, dyspné, feber, myalgi, utslett eller andre symptomer. Alle pasientene fikk premedisinering. Infusjonsreaksjoner ble observert hos 9,2 % av NMOSD-pasientene i løpet av det første behandlingsforløpet med inebilizumab sammenlignet med 10,7 % hos placebo-behandlede pasienter. Infusjonsrelaterte reaksjoner oppstod oftest med den første infusjonen, men ble observert under etterfølgende infusjoner. Størstedelen av de infusjonsrelaterte reaksjonene rapportert hos inebilizumab-behandlede pasienter, var enten lette eller moderate i alvorlighetsgrad.

Infeksjoner

En infeksjon ble rapportert av 74,7 % av NMOSD-pasientene behandlet med inebilizumab i RCP og OLP. De vanligste infeksjonene inkluderte urinveisinfeksjon (26,2 %), nasofaryngitt (20,9 %), infeksjon i øvre luftveier (15,6 %), influensa (8,9 %) og bronkitt (6,7 %). Alvorlige infeksjoner rapportert av flere enn én inebilizumab-behandlet pasient, var urinveisinfeksjon (4,0 %) og pneumoni (1,8 %). Se pkt. 4.4 for tiltak som må iverksettes i tilfelle infeksjon.

Opportunistiske og alvorlige infeksjoner

Under RCP oppstod det ingen opportunistiske infeksjoner i verken den ene eller andre behandlingsgruppen, og én grad 4 infeksjons bivirkning (atypisk pneumoni) oppstod hos en pasient behandlet med inebilizumab. Under OLP opplevde 2 inebilizumab-behandlede pasienter (0,9 %) en opportunistisk infeksjon (den ene av disse ble ikke bekreftet), og 3 inebilizumab-behandlede pasienter (1,4 %) opplevde en grad 4 infeksjons bivirkning. Se pkt. 4.4 for tiltak som må iverksettes i tilfelle infeksjon.

Unormale laboratorieverdier

Redusert immunglobulinnivå

I samsvar med virkningsmekanismen ble gjennomsnittlige immunglobulinnivåer redusert ved bruk av inebilizumab. På slutten av den 6,5-måneders RCP var andelen pasienter med nivåer under den nedre normalgrensen som følger: IgA 9,8 % inebilizumab og 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab og 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab og 9,4 % placebo, og IgM 29,3 % inebilizumab og 15,6 % placebo. Én bivirkning med redusert IgG-nivå ble rapportert (grad 2, under OLP). Andelen inebilizumab-behandlede pasienter med IgG-nivå under den nedre normalgrensen ved år 1 var 7,4 %, og ved år 2 var andelen 9,9 %. Med en median eksponering på 3,2 år var frekvensen av moderat IgG-reduksjon (300 til < 500 mg/dl) 14,2 %, og frekvensen av alvorlig IgG-reduksjon (< 300 mg/dl) var 3,6 %.

Redusert nøytrofiltall

Etter 6,5 måneder med behandling ble det observert nøytrofiltall på $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$ (grad 2) hos 7,5 % av inebilizumab-behandlede pasienter sammenlignet med 1,8 % av placebo-behandlede pasienter. Nøytrofiltall på $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$ (grad 3) hos 1,7 % av inebilizumab-behandlede pasienter sammenlignet med 0 % av placebo-behandlede pasienter. Nøytropeni var generelt forbigående og ikke forbundet med alvorlige infeksjoner.

Redusert lymfocytall

Etter 6,5 måneder med behandling ble en reduksjon i lymfocytall observert oftere hos pasienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med placebo: lymfocytall på $500\text{--}< 800/\text{mm}^3$ (grad 2) ble observert hos 21,4 % av inebilizumab-behandlede pasienter sammenlignet med 12,5 % av placebo-behandlede pasienter. Lymfocytall på $200\text{--}< 500/\text{mm}^3$ (grad 3) ble observert hos 2,9 % av inebilizumab-behandlede pasienter sammenlignet med 1,8 % av placebo-behandlede pasienter. Dette funnet samsvarer med virkningsmekanismen til B-celledepleksjon, da B-celler er en delmengde av lymfocyttopulasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Høyeste dose inebilizumab som ble testet hos autoimmunpasienter, var 1200 mg administrert som to 600 mg intravenøse infusjoner med 2 ukers mellomrom. Bivirkningene var tilsvarende det som ble observert i den pivotale kliniske studien av inebilizumab.

Det er ingen spesifikk antidot i tilfelle overdosering. Infusjonen skal avbrytes umiddelbart, og pasienten skal overvåkes for infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4). Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og støttebehandling skal gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG10

Virkningsmekanisme

Inebilizumab er et monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til CD19, et celleoverflateantigen som finnes på pre-B-celle- og modne B-cellelymfocytter, inkludert plasmablaste og visse plasmaceller. Etter overflatebinding til B-lymfocytter støtter inebilizumab antistoffavhengig cellulær cytolyse (ADCC) og antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP). B-celler antas å spille en sentral rolle i patogenesen til NMOSD. Den nøyaktige mekanismen som inebilizumab utøver sine terapeutiske effekter gjennom ved NMOSD er ukjent, men det antas å involvere B-celledeplesjon og kan inkludere suppresjon av antistoffsekresjon, antigenpresentasjon, B-celle-T-celle-interaksjon og produksjonen av inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamiske effekter

Farmakodynamikken til inebilizumab ble vurdert med en analyse for CD20+ B-celler, da inebilizumab kan interferere med CD19+ B-celleanalysen. Behandling med inebilizumab reduserer CD20+ B-celletall i blod innen 8 dager etter infusjon. I en klinisk studie av 174 pasienter var CD20+ B-celletall redusert under den nedre normalgrensen innen 4 uker hos 100 % av pasientene behandlet med inebilizumab og holdt seg under den nedre normalgrensen hos 94 % av pasientene i 28 uker etter igangsetting av behandling. Tiden til B-celledeplesjon etter administrering av inebilizumab er ikke kjent.

I den pivotale studien av NMOSD-pasienter var prevalensen av antilegemiddel-antistoffer (ADA) 14,7 % på slutten av OLP, den totale insidensen av behandlingsfremmbrytende ADA var 7,1 % (16 av 225), og forekomsten og titeren av ADA-positive tidspunkter ble redusert over tid med inebilizumab-behandling. ADA-positiv status hadde tilsynelatende ingen klinisk relevant innvirkning på PK- og PD (B-celle)-parametere og påvirket ikke den langsiktige sikkerhetsprofilen. Det var ingen åpenbar effekt av ADA-status på effektresultatet, men innvirkningen kan ikke fullt ut vurderes på grunn av den lave insidensen av ADA forbundet med inebilizumab-behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av inebilizumab for behandling av NMOSD ble studert i en randomisert (3:1), dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos voksne med AQP4-IgG-seropositiv eller seronegativ NMOSD. Studien inkluderte pasienter som hadde opplevd minst ett akutt NMOSD-anfall det foregående året, eller minst 2 anfall de foregående 2 årene, som nødvendiggjorde redningsbehandling (f.eks. steroider, plasmautskiftning, intravenøst immunoglobulin), og hadde en EDSS-score (Utvidet funksjonshemningsstatus-skala) $\leq 7,5$ (pasienter med en score på 8,0 var kvalifisert så lenge pasienten var rimelig i stand til å delta). Pasienter ble ekskludert hvis de tidligere hadde blitt behandlet med immunsuppressive midler innenfor et intervall spesifisert for hver slik behandling.

Bakgrunnsbehandling med immunsuppressive midler for forebygging av NMOSD-anfall var ikke tillatt. Et 2-ukers forløp med orale kortikosteroider (pluss en 1-ukes nedtrapping) ble administrert i begynnelsen av behandlingen med inebilizumab i den pivotale studien.

Pasienter ble behandlet med intravenøse infusjoner av inebilizumab 300 mg på dag 1 og på dag 15, eller tilsvarende placebo, og deretter fulgt opp i en periode på opptil 197 dager eller inntil et bedømt anfall. Denne perioden ble kalt den randomiserte kontrollperioden (RCP). Alle potensielle anfall ble evaluert av en blindet, uavhengig bedømmelseskommité, som bestemte om anfallet oppfylte de protokolldefinerte kriteriene. Anfallskriteriene innbefattet anfall i alle domener berørt av NMOSD (optisk nevritt, myelitt, hjerne og hjernestamme) og inkluderte kriterier basert utelukkende på betydelige kliniske manifestasjoner så vel som kriterier for mer beskjedne kliniske funn med bruk av MR (se Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over protokolldefinerte kriterier for et NMOSD-anfall.

Domene	Representative symptomer	Kun kliniske funn	Kliniske PLUSS radiologiske funn
Synsnerve	Tåkesyn Synstap Øyesmerter	8 kriterier basert på endringer i synsskarphet eller relativ afferent pupilldefekt (RAPD)	3 kriterier basert på endringer i synsskarphet eller RAPD pluss tilstedeværelse av tilsvarende MR-funn på synsnerve
Ryggmarg	Dyp eller radikulær smerte Ekstremitetsparaestesi Svakhet Sfinkterdysfunksjon Lhermittes tegn (ikke alene)	2 kriterier basert på endringer i pyramidal, blære-/tarm- eller sensorisk funksjonsscore	2 kriterier basert på endringer i pyramidal, blære-/tarm- eller sensorisk funksjonsscore PLUSS tilsvarende MR-funn på ryggmarg
Hjernestamme	Kvalme Ufravikelig oppkast Ufravikelig hikke Andre nevrologiske tegn (f.eks. dobbeltsyn, dysartri, dysfagi, vertigo, oculomotoriusparese, svakhet, nystagmus annen kranienerveabnormitet)	Ingen	2 kriterier basert på symptomer eller endringer i hjernestamme-/cerebellumfunksjonsscore PLUSS tilsvarende MR-funn på hjernestamme
Hjerne	Encefalopati Hypothalamusdysfunksjon	Ingen	1 kriterium basert på endringer i cerebral/sensorisk/pyramidal funksjonsscore PLUSS tilsvarende MR-funn på hjerne

Pasienter som opplevde et bedømmelseskommitébestemt anfall i RCP, eller som fullførte dag 197-besøket uten anfall, gikk ut av RCP og kunne velge å innrulle seg i en OLP og igangsette eller fortsette behandling med inebilizumab.

Totalt 230 pasienter ble innrullert: 213 AQP4-IgG-seropositive og 17 seronegative pasienter ble innrullert; 174 pasienter ble behandlet med inebilizumab, og 56 pasienter ble behandlet med placebo i RCP-perioden av studien. Av de 213 AQP4-IgG-seropositive pasientene ble 161 behandlet med inebilizumab og 52 ble behandlet med placebo i RCP-perioden av studien. Baseline- og effektresultatene presenteres for de AQP4-IgG-seropositive pasientene.

Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var balansert over de 2 behandlingsgruppene (se Tabell 4).

Tabell 4. Demografi og baselinekarakteristikker for AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter

Karakteristikk	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Totalt N = 213
Alder (år): gjennomsnitt (standardavvik [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Alder ≥ 65 år, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Kjønn: Mann, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Kjønn: Kvinne, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Utvidet funksjonshemningsstatus-skala (EDSS): gjennomsnitt (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Sykdomsvarighet (år): gjennomsnitt (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Antall tidligere tilbakefall: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Årlig tilbakefallsfrekvens: gjennomsnitt (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Redningsbehandling for NMOSD-anfall ble igangsatt etter behov. Alle pasientene ble premedisinert før administrering av studielegemidlet for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner.

Det primære effektendepunktet var tid (dager) fra dag 1 til utbrudd av et bedømmelseskomitebestemt NMOSD-anfall på eller før dag 197. Ytterligere viktige sekundære endepunktmål inkluderte forverring i forhold til baseline i EDSS ved siste besøk under RCP, endring i forhold til baseline i lavkontrast synsskarphet-binokularscore målt med lavkontrast Landolt C Broken Rings Chart ved siste besøk under RCP, kumulative totale aktive MR-lesjoner (nye gadoliniumforsterkende eller nye/forstørrende T2-lesjoner) under RCP, og antallet NMOSD-relaterte sykehusinnleggelser. En pasient ble vurdert å ha en forverring i EDSS-score dersom ett av de følgende kriteriene ble oppfylt: (1) forverring på 2 eller flere poeng i EDSS-score for pasienter med baselinescore på 9; (2) forverring på 1 eller flere poeng i EDSS-score for pasienter med baselinescore på 1 til 5; (3) forverring på 0,5 poeng eller mer i EDSS-score for pasienter med baselinescore på 5,5 eller mer. Ingen komparator var tilgjengelig under OLP, men den årlige anfallsfrekvensen ble bestemt for både randomisert og åpen behandling.

Resultatene hos AQP4-IgG-seropositive pasienter presenteres i Tabell 5 og Figur 1. I denne studien ga behandling med inebilizumab en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for et bedømmelseskomitebestemt NMOSD-anfall sammenlignet med behandling med placebo (risikoforhold: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % reduksjon i risiko for et bedømmelseskomitebestemt NMOSD-anfall) hos AQP4-IgG-seropositive pasienter. Ingen nytte av behandlingen ble observert hos AQP4-IgG-seronegative pasienter.

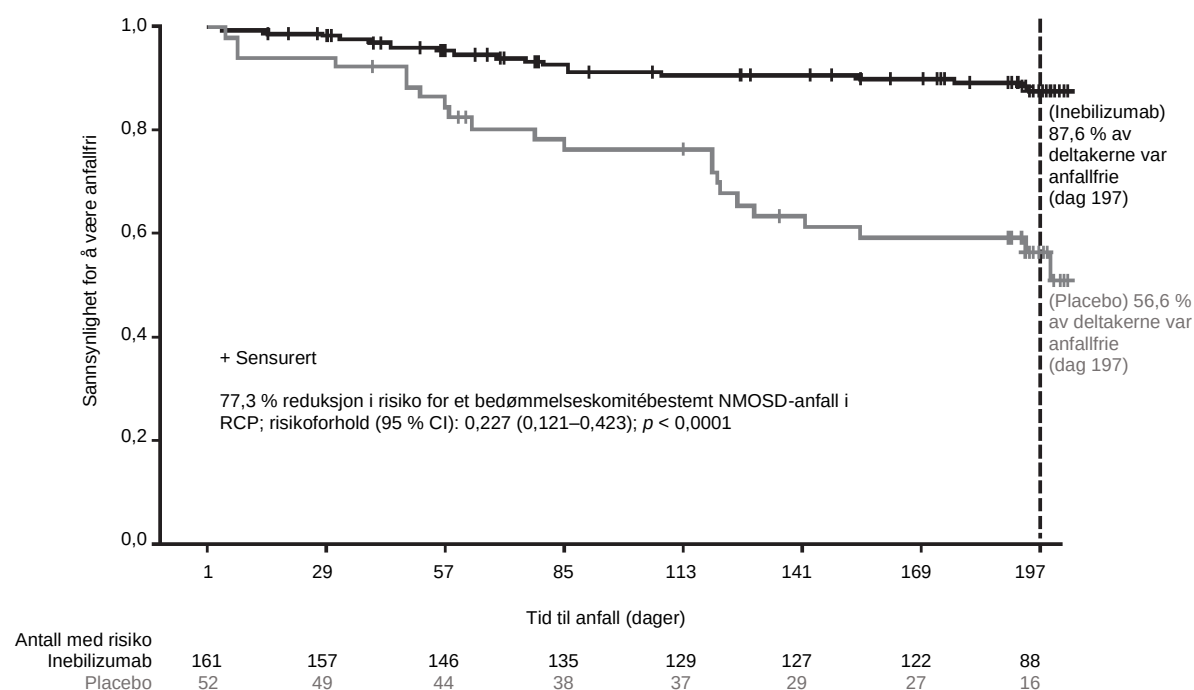
I inebilizumab-gruppen var forverringen i EDSS betydelig mindre enn i placebogruppen (14,9 % sammenlignet med 34,6 % av forsøkspersonene). Det var ingen forskjeller i lavkontrast synsskarphet-binokularscore mellom studiegruppene. Det gjennomsnittlige kumulative antallet totale aktive MR-lesjoner (1,7 sammenlignet med 2,3) og gjennomsnittlig kumulativt antall NMOSD-relaterte sykehusinnleggelser (1,0 sammenlignet med 1,4) var redusert i inebilizumab-studiegruppen.

Tabell 5. Effekresultater i pivotal studie hos AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter

	Behandlingsgruppe	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Tid til bedømmelseskomitebestemt anfall (primært effektendepunkt)		
Antall (%) pasienter med anfall	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Risikoforhold (95 % KI) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p-verdi ^a	< 0,0001	

^a Cox-regresjonsmetode, med placebo som referansegruppen.

Figur 1. Kaplan-Meier-tidsplott til første bedømmelseskomitébestemte NMOSD-anfall i RCP hos AQP4-IgG-seropositive pasienter



AC bedømmelseskomité; AQP4-IgG anti-akvaporin-4 immunglobulin G; KI konfidensintervall; NMOSD neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser; RCP randomisert kontrollperiode.

I RCP og OLP var den årlige frekvensen av bedømmelseskomitébestemte NMOSD-anfall analysert som et sekundært endepunkt, og hos AQP4-IgG-seropositive pasienter behandlet med inebilizumab var resultatet 0,09.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med inebilizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved NMOSD (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Inebilizumab administreres som en intravenøs infusjon.

Distribusjon

Basert på en farmakokinetisk analyse var det estimerte typiske sentrale og perifere distribusjonsvolumet av inebilizumab henholdsvis 2,95 l og 2,57 l.

Biotransformasjon

Inebilizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som brytes ned av proteolytiske enzymer bredt distribuert i kroppen.

Eliminasjon

Hos voksne pasienter med NMOSD var den terminale eliminasjonshalveringstiden ca 18 dager. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var estimert systemiske clearance av inebilizumab for førsteordens eliminasjonsbane 0,19 l/dag. Ved lave farmakokinetiske eksponeringsnivåer var inebilizumab sannsynligvis gjenstand for reseptor (CD19)-mediert clearance, noe som avtok med tiden antageligvis på grunn av deplesjonen av B-celler som følge av inebilizumab-behandling.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Inebilizumab har ikke blitt studert hos ungdom eller barn.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse påvirket ikke alder clearance av inebilizumab.

Kjønn, rase

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at det ikke var noen betydelig innvirkning av kjønn og rase på clearance av inebilizumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle kliniske studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt nyrefunksjon på inebilizumab. På grunn av den store molekylvekten og hydrodynamiske størrelsen til et IgG monoklonalt antistoff, forventes ikke inebilizumab å filtreres gjennom glomerulus. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var clearance av inebilizumab hos pasienter med varierende grader av nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med pasienter med normal estimert glomerulær filtrasjonshastighet.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle kliniske studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt leverfunksjon på inebilizumab. I kliniske studier har ingen pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon blitt eksponert for inebilizumab. IgG monoklonale antistoffer fjernes ikke primært via leveren. Endringer i leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke clearance av inebilizumab. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde biomarkører for leverfunksjon ved baseline (AST, ALP og bilirubin) ingen klinisk relevant effekt på clearance av inebilizumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Inebilizumab ble evaluert i en kombinert studie av fertilitet og embryo-fosterutvikling hos huCD19 Tg hunn- og hannmus ved intravenøse doser på 3 og 30 mg/kg. Det var ingen effekt på embryo-fosterutviklingen, men det var en behandlingsrelatert reduksjon i fertilitetsindeksen ved begge doseringene som ble testet. Relevansen av dette funnet for mennesker er ukjent. I tillegg var det en reduksjon i B-cellepopulasjoner på stedet for B-celleutvikling hos fostermus født av inebilizumab-behandlede dyr sammenlignet med avkom fra kontrolldyr, noe som tyder på at inebilizumab krysser placenta og deplerer B-celler.

Kun noen få toksikokinetiske prøver ble tatt i den kombinerte studien av fertilitet og embryo-fosterutvikling. Basert på første doses maksimale konsentrasjon ($C_{\max}$) var eksponeringsmultiplene på 3 og 30 mg/kg hos huCD19 Tg-hunnmus henholdsvis 0,4 ganger og 4 ganger for 300 mg klinisk terapeutisk dose.

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos transgeniske mus resulterte administrering av inebilizumab til mordyr fra gestasjonsdag 6 til laktasjonsdag 20 i deplerte B-cellepopulasjoner hos avkom ved postnatal dag 50. B-cellepopulasjoner hos avkom ble gjenopprettet innen postnatal dag 357. Immunresponsen på neoantigen hos avkom fra dyr behandlet med inebilizumab var redusert sammenlignet med avkom fra kontrolldyr, noe som tyder på en nedsatt normal B-cellefunksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Natriumklorid
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

5 år

Holdbarhet etter fortynning

Den klargjorte infusjonsoppløsningen skal administreres umiddelbart. Hvis den ikke administreres umiddelbart, kan den oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur før infusjonen starter.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i et type 1-hetteglass med en elastomerpropp og en tåkegrå aluminiumsforsegling som kan vippes av.
Pakningsstørrelse på 3 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Klargjøring av infusjonsoppløsning

Før start av intravenøs infusjon skal den klargjorte infusjonsoppløsningen være ved romtemperatur, mellom 20 °C og 25 °C.

Konsentratet skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Hetteglasset skal kasseres hvis oppløsningen er tåkete, misfarget eller inneholder diskrete fremmede partikler.

- Hetteglasset skal ikke ristes.
- Hetteglasset skal oppbevares i loddrett stilling.
- Skaff til veie en intravenøs pose som inneholder 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bruk ikke andre fortynningsmidler til å fortynne inebilizumab, da bruken av disse ikke har blitt testet.

- Trekk opp 10 ml Uplizna fra hvert av de tre 3 hetteglassene i esken, og overfør totalt 30 ml til den 250 ml intravenøse posen. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende forsiktig. Ikke rist oppløsningen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1602/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2022.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Irland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Ytterligere risikominimerende tiltak**

Før UPLIZNA lanseres i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen være enig om innholdet i og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmidler, distribusjonsmåter og alle andre aspekter ved programmet, med den nasjonale kompetente myndighet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at i alle medlemsstater der UPLIZNA markedsføres, alt helsepersonell og pasienter/pleiere som forventes å forskrive og bruke UPLIZNA, har tilgang til følgende opplæringspakke:

- Et **pasientkort**

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelmeldinger:

- Hva inebilizumab er og hvordan det virker
- Hva neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD) er
- Informasjon om at behandling med inebilizumab kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner, virusreakivering, opportunistiske infeksjoner og PML
- En advarsel om å oppsøke legehjelp tidlig ved tegn og symptomer på infeksjon og PML
- En advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, også i nødsituasjoner at pasienten får inebilizumab
- Kontaktinformasjon til behandlende lege/senter

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Uplizna 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
inebilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg inebilizumab (10 mg/ml).

Etter fortykning er den endelige konsentrasjonen til oppløsningen som skal infunderes 1,0 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumklorid, trehalosedihydrat og vann til injeksjonsvæske.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
3 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

For intravenøs bruk.
Må fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.
Oppbevar hetteglassene i loddrett stilling.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter fortynning:

Administrer den klargjorte infusjonsoppløsningen umiddelbart. Hvis den ikke administreres umiddelbart, kan den oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur før infusjonen starter.

Kasseringsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1602/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Uplizna 100 mg sterilt konsentrat
inebilizumab
For intravenøs bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Må ikke ristes.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Uplizna 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inebilizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Uplizna er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Uplizna
3. Hvordan du bruker Uplizna
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Uplizna
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Uplizna er og hva det brukes mot

Uplizna inneholder virkestoffet inebilizumab og tilhører en klasse legemidler som kalles monoklonale antistoffer. Det er et protein som retter seg mot antistoffproduserende celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar mot sykdommer) kalt B-celler.

Uplizna brukes for å redusere risikoen for anfall hos voksne med en sjelden tilstand kalt neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD), som påvirker nervene i øyet og ryggmargen. Tilstanden antas å skyldes at immunforsvaret ved en feiltagelse angriper nervene i kroppen. Uplizna gis til pasienter med NMOSD som har B-celler som produserer antistoffer mot akvaporin-4, et protein som spiller en viktig rolle i nervernes funksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Uplizna

Bruk ikke Uplizna

- dersom du er **allergisk overfor inebilizumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du lider av en alvorlig aktiv infeksjon som hepatitt B
- dersom du har aktiv eller ubehandlet latent tuberkulose
- dersom du har historikk med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en mindre vanlig, men alvorlig hjerneinfeksjon som forårsakes av et virus.
- dersom du har blitt fortalt at du har alvorlige problemer med immunforsvaret
- dersom du har kreft

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Uplizna, dersom du:

- har eller tror du har en infeksjon
- noen gang har brukt, bruker eller planlegger å bruke legemidler som påvirker immunforsvaret, eller andre behandlinger for NMOSD; slike legemidler kan øke risikoen for at du får en infeksjon

- noen gang har hatt **hepatitt B** eller er bærer av hepatitt B-viruset
- nylig har fått en vaksinasjon eller planlegger å få noen vaksinasjoner; eventuelle påkrevde vaksiner skal tas minst 4 uker før du starter behandling med Uplizna

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Uplizna kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan omfatte hodepine, kvalme, søvnighet, kortpustethet, feber, muskelsmerter, utslett eller andre symptomer. Behandlingen kan avbrytes eller stanses hvis det oppstår symptomer.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom, da det ikke har blitt studert i denne populasjonen.

Andre legemidler og Uplizna

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Uplizna skal ikke brukes under graviditet, da legemidlet kan krysse morkaken og påvirke det ufødte barnet. Hvis du kan bli gravid, skal du bruke prevensjon kontinuerlig etter at du begynner å bruke Uplizna. Hvis legen anbefaler å stanse behandlingen, skal du fortsette med prevensjon i inntil 6 måneder etter den siste infusjonen.

Amming

Det er ukjent om Uplizna går over i morsmelk. Hvis du ammer, snakk med helsepersonell om hvordan du best kan amme barnet ditt dersom du starter behandling med Uplizna.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Uplizna påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Uplizna inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 48 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver infusjon. Dette tilsvarer 2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Uplizna

Uplizna gis via drypp (infusjon) i en vene under oppsyn av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med NMOSD.

Den anbefalte dosen er 300 mg.

Den første dosen følges 2 uker senere av en andre dose, og deretter en dose hver 6. måned.

Du blir gitt andre legemidler en halv time til en time før infusjonen, for å redusere risikoen for bivirkninger. En lege eller sykepleier holder deg under oppsyn under infusjonen og i en time etterpå.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen kommer til å diskutere de mulige bivirkningene med deg og forklare risikoene og nytten av Uplizna før behandlingen.

Alvorlige bivirkninger

De mest **alvorlige bivirkningene** er infusjonsrelaterte reaksjoner og infeksjoner (se avsnitt 2). Disse bivirkningene kan inntreffe når som helst under behandlingen eller til og med etter at behandlingen er avsluttet. Du kan oppleve flere bivirkninger samtidig. Snakk med eller oppsøk lege umiddelbart hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon eller infeksjon.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- blæreinfeksjon
- infeksjon i nese, hals, bihuler og/eller lunger
- forkjølelse
- influensa
- leddsmerter
- ryggsmarter
- reduserte immunglobuliner

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- lavere enn normalt antall hvite blodlegemer i blodet, som i noen tilfeller inntreffer 4 uker eller mer etter den siste dosen av Uplizna
- hovne bihuler som vanligvis skyldes en infeksjon
- lungebetennelse (pneumoni)
- cellulitis, en potensielt alvorlig bakterieinfeksjon i huden
- helvetesild (herpes zoster, et smertefullt utslett med blemmer i avgrenset område på kroppen)
- reaksjon på Uplizna-infusjonen (se Infusjonsrelaterte reaksjoner ovenfor)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- infeksjon i blodet (sepsis), en usedvanlig alvorlig reaksjon på en infeksjon
- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en mindre vanlig, men alvorlig hjerneinfeksjon som forårsakes av et virus
- verkebyll (abscess, en infeksjon under huden som vanligvis skyldes bakterier)
- bronkiolitt, en infeksjon i luftveiene som skyldes et virus

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Uplizna

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.
Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler og misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Uplizna

- Virkestoffet er inebilizumab.
- Hvert hetteglass inneholder 100 mg inebilizumab.
- De andre innholdsstoffene er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumklorid, trehalosedihydrat og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan Uplizna ser ut og innholdet i pakningen

Uplizna 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, og leveres i en eske med 3 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Tilvirker

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Irland

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.